Lane Medical Library

Aus der Frauenklinik der Universität Heidelberg.
(Direktor: Prof. Dr. Runge).

STANFORD UNIVERSITY
MAR
8
1938
LIBRARY

Zur Klinik der Granulosablastome

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rupprecht-Karls-Universität

zu Heidelberg

vorgelegt von

Georg Schütterle
aus Kiel

1937

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke K. Triltsch Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan.
Prof. Dr. C. Schneider.

Referent.
Dr. H. O. Kleine.

Zur Klinik der Granulosablastome.

Unter Zugrundelegung der Arbeiten von R. Meyer-Habbe, Schiller und H. O. Kleine soll an Hand von 6 bisher noch nicht veröffentlichten Beobachtungen von Granulosablastomen der Versuch gemacht werden, das klinische Krankheitsbild, den Krankheitsverlauf und die therapeutischen Möglichkeiten darzustellen.

Der histologische Aufbau dieser Tumoren ist durch die grundlegenden Arbeiten von R. Meyer hinreichend bekannt. Da es sich beim Granulosablastom um einen Tumor handelt, der durch seine hormonalen Einflüsse in seiner Wirkung auf den Gesamtorganismus dem Arrhenoblastom entgegengesetzt ist, so müssen wir erwarten, daß bei Granulosablastomträgerinnen weibliche Formen und Funktionen in auffallendem Maße hervortreten und dieses besonders in einem Lebensalter der Tumorträgerinnen, in dem sie entweder normalerweise noch nicht oder nicht mehr konzeptionsfähig sein sollten. Weniger ausgeprägt ist das Krankheitsbild deshalb in der Zeit zwischen Menarche und Menopause.

Vom klinischen Standpunkt aus handelt es sich in erster Linie um die Frage, ob die vorliegende Erkrankung eine wohl charakterisierte ist und ob ihr Verlauf gut- oder bösartig sei. Aus der Beantwortung dieser Fragen ergibt sich die weitere Haltung des behandelnden Arztes. Die bisherigen Forschungsergebnisse an über 200 Beobachtungen führen zu dem Resultat, daß das Kranksheitsbild in sehr vielen Fällen vor der Operation wohl erkannt werden kann. Auffällig ist für das Bild das Auftreten von „Verweiblichungs"symptomen zu einer Zeit, die dem Entwicklungsalter der Patientin nicht oder nicht mehr entspricht. Z. B. vorzeitiges Auftreten von Genitalblutungen oder Blutungen nach der Menopause und damit zusammenhängend vorzeitige Entwicklung der Genitalorgane und der sekundären Geschlechtsmerkmale bezw. mangelhafte Rückbildung der Genitalorgane wie beispielsweise das Großbleiben des Uterus bei Frauen nach der Menopause.

Das Granulosablastom, das sich nach der heutigen Ansicht aus Anlagen liegengebliebener Granulosaballen entwickelt, also dem generativen Gewebsanteil des Organismus entstammt, verursacht auf hormonalem Wege eine dem Wesen dieses Gewebes entsprechende Veränderung des Gesamtorganismus. Das Hauptsymptom sind Blutungen und zwar:

a) vor Eintritt der Menarche mit vorzeitiger Entwicklung der Genitalien und der sekundären Geschlechtsmerkmale.

b) zwischen Menarche und Menopause kommt es zu Blutungsanomalien und zwar meist Amenorrhoe, häufig zu Menorrhagien, seltener zu Metrorrhagien.

c) nach der Menopause kommt es oft nach einem blutungsfreien Intervall von z. T. mehreren Jahren zu Metrorrhagien.

In fast allen Fällen, wo dieses untersucht werden konnte, gehen diese Erscheinungen mit einer glandulären Hyperplasie des Endometriums in der Proliferationsphase einher, die nach R. Meyer die Blutungsursache darstellt (Nekroseblutungen). Nach den Untersuchungen dieses Autors und von Habbe stellt die glanduläre Hyperplasie des Endometriums bei Gegenwart eines Ovarialtumors ein spezifisches diagnostisches Merkmal für ein Granulosablastom dar. Die genaue Untersuchung des Abrasionsmateriales würde also die Diagnose vor der Operation sichern.

Zusammengefaßt: Genitalblutungen bei glandulärer Hyperplasie des Endometriums und Feststellung eines Ovarialtumors sichern die Diagnose.

Wie ist nun die Prognose? Das Granulosablastom kann auf zweierlei Weise zum Exitus führen, nämlich:

1. durch von vorneherein das Nachbargewebe infiltrierendes und destruierendes Wachstum des primären Tumors und seiner Metastasen, sowie durch Rezidivierung mit nachfolgender Metastasenbildung.

2. der Tumor kann vollkommen abgegrenzt vom Nachbargewebe langsam wachsend durch seine klinisch wichtigste Folgeerscheinung, nämlich die Blutung, den Tod herbeiführen. Man kann durch diesen verschiedenen klinischen Verlauf also zwei Gruppen unterscheiden. Da nun einmal die bösartig wachsenden Granulosablastome im Verhältnis zu den anderen an Zahl gering sind und die Tumoren der zweiten Gruppe, wie die Behandlungsergebnisse fast aller Autoren beweisen, einer Behandlung gut zugänglich sind, ist man berechtigt, die Prognose der Erkrankung im allgemeinen als gut zu bezeichnen. Die Tumoren der zweiten Gruppe zeichnen sich durch auffallend gute Operabilität und ihre starke Empfindlichkeit gegenüber Röntgenstrahlen aus. Durch Anwendung beider Methoden kann der Tumor mit seinen schädlichen Folgen in den meisten Fällen vernichtet und in vielen Fällen lange beherrscht werden.

Das klinisch bösartige Verhalten und der histologisch dem Carzinom ähnliche Aufbau der Tumoren der ersten Gruppe hat manche Autoren dazu veranlaßt, die Granulosablastome den Carzinomen klinisch beizuordnen, weshalb von ihnen auch der Name Granulosacarzinom gewählt wurde. Tatsächlich finden wir bei diesen Tu-

moren nicht selten Verwachsungen mit der Umgebung, frühe Metastasenbildung und beiderseitiges Auftreten an den Ovarien. Ihr histologischer Aufbau zeigt viele Merkmale des Carzinoms.

Im folgenden berichten wir über sechs Fälle von Granulosablastomen; die Reihenfolge ist nach dem Alter gewählt.

1. Fall.

Frau M. B., 43 Jahre alt, Behandlungsjahr 1928, (Journal-Nr. 11287).

Anamnese: Menarche mit 17 Jahren. Die Periode war immer regelmäßig, alle 28 Tage bei 3tägiger Dauer. Seit 3 Jahren Menopause. Seit einem Vierteljahr habe Pat. zunehmend Schmerzen rechts im Unterleib, der Appetit sei schlecht, sie habe stark an Gewicht abgenommen (sie hatte 2 Schwangerschaften, letzter Partus 1919).

Operationsbefund: Gelblich aussehende Patientin in schlechtem Allgemeinzustand. Bei der Radikaloperation findet sich ein beiderseitiges Ovarialcarzinom, rechts faustgroß, links kindskopfgroß, bei allgemeiner Carzinosis des Peritoneums.

Verlauf: Bei der Operation kommt es infolge der Lösung von Verwachsungen zu sehr starken Blutungen, die Kranke stirbt nach 4 Tagen infolge eitriger Peritonitis.

Histologischer Befund: Es handelt sich um vielknollige Tumoren, die von den Ovarien ausgehen. Es finden sich neben follikuloiden Tumorzellbildungen in diesem Blastom auch adenomatöstubuläre Wachstumsformen (Diagnose bestätigt durch R. Meyer).

Epikrise: Dieser Fall ist nach dem klinischen Bild atypisch und entsprechend dem Befund und Verlauf als bösartig anzusehen. Es bestand Cachexie, Doppelseitigkeit der Tumoren und Metastasenbildung. Das Auffallende im histologischen Bild sind die tubulär adenomatösen Abschnitte. Die Kranke starb infolge eitriger Peritonitis. Der Exitus als solcher ist also auf das Konto der Operationsmortalität zu setzen. Ob aber selbst bei günstigem Operationsverlauf bei der Unmöglichkeit der totalen Exstirpation der Tumormetatasten dieselben mit Röntgenstrahlen hätten beseitigt werden können, ist nicht sicher zu entscheiden.

2. Fall.

Fräulein H. Sch., Alter 47 Jahre, Behandlungsjahr 1934 (Journal-Nr. 18366).

Anamnese: Früher hatte die Patientin Gelenkrheumatismus und seitdem einen Herzfehler. Menarche mit 15 Jahren, die Periode war vierwöchentlich bei 8 Tagen Dauer, immer regelmäßig, letzte normale Periode im Oktober 1934, seit Ende November

Dauerblutung. Pat. kommt wegen Leibschmerzen, Kopfweh und Schwindel.

Operationsbefund: Blasse, schwächliche Patientin in dürftigem Ernährungszustand, über dem Herzen systolisches Geräusch. Radikaloperation am 31. 12. 34. Der Uterus war faustgroß, durch Knoten unregelmäßig gestaltet, das rechte Ovar war etwas vergrößert. Bei der Herausnahme riß es ein, aus dem Inneren entleerten sich Carzinombröckel.

Verlauf: Während der Reconvaleszenz bekam die Kranke eine Embolie der rechten Lunge. Am 2. 3. 35 wurde sie als geheilt in gutem Allgemeinzustand entlassen. Nach dem Arztbericht vom 19. 8. 36 lebt die Patientin noch, hat aber dauernd Beschwerden im Unterleib.

Histologischer Befund: 1. Es fand sich ein Adenocarzinom des Uteruskörpers, das weit in die Muskulatur vorgedrungen war. 2. Im rechten Ovarium fand sich eine Carzinommetastase. 3. das linsengroße Granulosablastom von follikuloidem Bau ist ein Nebenbefund (bestätigt durch R. Meyer, Berlin). Neben diesem Granulosablastom liegt, durch Bindegewebe und ein corpus albicans getrennt, ein frisches corpus luteum.

Epikrise: Des Besondere an diesem Fall ist das gleichzeitige Vorkommen von einem kleinen Granulosablastom im linken und einer Adenocarzinommetastase im rechten Ovarium. Das Granulosablastom ist das kleinste dieser Art, das bisher beschrieben wurde. Die Dauerblutung in diesem Fall war sicher durch das Corpuscarzinom bedingt. Durch das Corpuscarzinom wird das Krankheitsbild des Granulosablastoms verdeckt. Die Prognose in Bezug auf das Granulosablastom ist als gut zu bezeichnen.

3. Fall.

Frau M. B., Alter 49 Jahre, Behandlungsjahr 1935, (Journal-Nr. 19206).

Anamnese: Seit Jahren nervenleidend. Beim Berg- und Treppensteigen habe Pat. seit einiger Zeit Atemnot und Herzklopfen, manchmal auch geschwollene Beine. Menarche mit 16 Jahren, alle 28 Tage Periode von 6tägiger Dauer. Von 1909 bis 1927 fünf normale Geburten, 1925 ein Abortus im 4. Monat, 1926 eine ausgetragene Totgeburt. Mit dem 46. Jahr Menopause, dann 2 Jahre keine Blutung und keine Beschwerden. Seit einem Jahr unregelmäßige Blutungen, die zuletzt so stark wurden, daß sie zu Bett liegen mußte.

Operationsbefund: Kleine Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Kleine Struma. Es wurde in der Medizinischen Klinik eine thyreotoxische Herzschädigung bei gleichzeitiger Hypertonie von

215/110 Hg festgestellt. Radikaloperation am 13. 10. 35, Entfernung eines zweifaustgroßen soliden Tumors, der vom rechten Ovar ausging und auf dem Schnitt starke Durchblutung zeigte. Es fand sich eine geringe Menge Ascitesflüssigkeit. Der Uterus war vergrößert.

Verlauf: Komplikationslose Reconvaleszenz. Am 6. 11. 35 wurde die Kranke als geheilt entlassen. Nach dem Arztbericht vom 12. 8. 1936 befindet sich Frau B. heute in sehr guter Verfassung. Die Untersuchung ergibt: Zustand nach Totalexstirpation. Kein Anhalt für Metastasen oder Rezidive.

Histologischer Befund: 1. Es handelt sich um ein sehr großes Granulosablastom von gyriformem Typus, der weitaus größte Teil des Tumors setzt sich aus uncharakteristischen, sarkomähnlichen Tumorzellen zusammen. 2. Das Endometrium zeigt deutliche Hyperplasie. Das linke Ovar zeigt reichlich corpora ablicantia. Keine Primärfollikel, kein Tumorgewebe.

Epikrise: Dieser Fall ist typisch: 1. Wiederauftreten von Blutungen zwei Jahre nach der Menopause. 2. Vergrößerter Uterus bei glandulärer Hyperplasie des Endometrium. Die Prognose kann man in diesem Fall als günstig bezeichnen. Der Tumor war einseitig, nicht verwachsen und konnte völlig exstirpiert werden. Metastasen waren keine vorhanden. Histologisch spricht nichts für Bösartigkeit. Ein Rezidiv wurde nicht festgestellt. Der Patientin geht es gut.

4. Fall.

Frau A. S., Alter 50 Jahre, Behandlungsjahr 1919 (Journal-Nr. 5754).

Anamnese: Früher nie ernstlich krank gewesen. Menarche mit 16 Jahren, Periode durchschnittlich alle 21—28 Tage bei 6tägiger Dauer. Sie sei bis jetzt regelmäßig gewesen, zuletzt aber ziemlich stark. Von 1893—1905 vier Schwangerschaften. Vor 3 Wochen habe Pat. starke Leibschmerzen bekommen, abwechselnd mit Durchfall und Verstopfung. Zeitweilig waren die Schmerzen wehenartig, zuletzt krampfartig. Blutiger Ausfluß bestand nicht.

Operationsbefund: Patientin in mittlerem Ernährungszustand, sie hat ein Mitralvitium. Der Leib ist aufgetrieben, die Leber ist vergrößert. Bei der Operation werden beide Adnexe entfernt. Am rechten Ovar befand sich ein faustgroßer, teigig-weicher Tumor, der mit der Umgebung verwachsen war. Im Douglas fanden sich mehrere inoperable Tumorknoten.

Verlauf: Am 5. 7. 19 wird die Patientin nach komplikationslosem Heilungsverlauf entlassen. Wegen der noch bestehenden Metastasen im Douglas wurden 1920 noch 8 Röntgenbestrahlungen durchgeführt im Abstand von 6 Wochen. 1921 noch 5 Bestrahlun-

gen in der gleichen Weise. Bis zur 6. Bestrahlung bekam die Kranke während oder kurz nach der Bestrahlung Übelkeit und Erbrechen, späterhin nicht mehr. Seit dem 2. 4. 21 hatte die Kranke manchmal leichte, krampfartige Schmerzen beim Wasserlassen und etwas Blut im Urin. Nach der letzten Bestrahlung am 14. 11. 21 war die Patientin fast beschwerdefrei und wurde laut Bericht als geheilt entlassen. Nach amtlicher Mitteilung starb die Kranke im Februar 1922 infolge Carzinomatose.

Histologischer Befund: Der Tumor zeigt einen höchst gleichförmigen sarkomähnlichen Aufbau, nur an einzelnen Stellen ist die Neigung zu Pallisadenstellung der Zellen und gyriformes Wachstum erkennbar.

Epikrise: In diesem Falle ist das Krankheitsbild nicht typisch und, wie der klinische Befund und der Verlauf beweisen, ist der Fall als bösartig aufzufassen. Der Tumor war mit der Umgebung verwachsen. Auch konnten die Metastasen weder restlos entfernt noch durch Bestrahlung vernichtet werden. Was die Prognose noch verschlechterte, war das Hinzukommen einer typischen Kreislaufinsuffizienz.

5. Fall.

Frau M. B., Alter 55 Jahre, Behandlungsjahr 1912 (Journal-Nr. 2181).

Anamnese: Pat. sei früher nie ernstlich krank gewesen, Menarche mit 14 Jahren, Periode alle 28 Tage, Dauer 3—4 Tage. Zwei Spontangeburten, letzter Partus 1886. Letzte schwache Periode im November 1911. Nach 3 Monaten blutungsfreien Intervalls unregelmäßige Blutungen und Tumor-Gefühl im Bauch.

Operationsbefund: Blasse, grazile Frau in dürftigem Ernährungszustand. Bei der Radikaloperation findet sich ein carzinomatöser, derber Adnextumor rechts von etwa Mannskopfgröße. In der Bauchhöhle ist etwas Ascitesflüssigkeit. Der Uterus ist vergrößert.

Verlauf: Keine Komplikation, Entlassung als geheilt am 19. 6. 1912. Nach amtlicher Mitteilung starb Pat. 1927, die Todesursache war unbekannt.

Histologischer Befund: Es handelt sich um ein vorwiegend gyriform wachsendes Granulosablastom, daneben findet sich auch follikuloide Anordnung der Tumorzellen.

Epikrise: Bei diesem Fall ist auffällig, daß die Frau bis zum 55. Lebensjahr regelmäßig menstruiert war und nach einem Intervall von 3 Monaten wieder unregelmäßige Blutungen bekam. Der Uterus war vergrößert. Nach der völligen Exstirpation des Tumors war die Frau geheilt und lebte noch 17 Jahre. Der Fall ist sicher gutartig und das Krankheitsbild typisch.

6. Fall.

Frau F. H., Alter 57 Jahre, Behandlungsjahr 1935 (Tumor von auswärts zugeschickt).

Anamnese: Seit 1923 Menopause. Pat. kommt zum Arzt, da sie jetzt leichte Blutungen habe (früher 2 Geburten und 1 Abortus).

Operationsbefund: Patientin von pyknischem Habitus. Bei der Radikaloperation am 20. 11. 35 fand sich am linken Ovar ein solider, ungefähr kastaniengroßer Tumor. Der Uterus war myomatös vergrößert.

Verlauf: Nach der Operation erfolgte komplikationslose Heilung. Laut Mitteilung des behandelnden Arztes vom 12. 8. 36 befindet sich Frau H. heute völlig wohl. Für ein Rezidiv besteht keinerlei Anhalt.

Histologischer Befund: Der Tumor ist vorwiegend follikuloid aufgebaut. In einzelnen Abschnitten sieht man gyriforme Anordnungen der Tumorzellen oder diffuses indifferentes Tumorzellwachstum.

Epikrise: Obwohl die Beobachtungszeit noch recht kurz ist, wird die Prognose bei der guten Operabilität des Tumors wohl günstig sein. Das Krankheitsbild ist auch diesmal typisch. Zwei Jahre nach der Menopause leichte Blutungen bei vergrößertem Uterus.

Zusammenfassung.

1. Von den geschilderten 6 Fällen von Granulosablastom waren Fall 1 und 4 von vorneherein als bösartig aufzufassen. Im 1. Fall war der Tumor doppelseitig. Daß diese Frau gleich starb, kommt auf das Konto der Operationsmortalität. Beim 4. Fall Exitus infolge carzinomatöser Ausbreitung des Tumors.

2. Der 2. Krankheitsfall stellt eine Besonderheit dar. Hierbei wurde das bisher kleinste Granulosablastom beobachtet zusammen mit einer Corpus-Adenocarzinommetastase im anderen Ovarium. Als Hauptleiden bestand in diesem Falle also ein Corpus Carzinom.

3. Die Fälle 3, 5 und 6 sind typisch als Krankheitsbilder und gutartig im Verlauf. Sie sind ein erneuter Beweis für die Richtigkeit der Beobachtung, daß Ovarialtumoren, die eine Blutung nach der Menopause verursachen und mit einer gleichzeitigen glandulären Hyperplasie des Endometriums einhergehen, Granulosablastome sind.

Literaturverzeichnis.

1. K. Habbe: Beitrag zur Frage der Granulosa-Zelltumoren. Zentralblatt für Gynäkologie 1931.
2. W. Schiller: Pathologie und Klinik der Granulosa-Zelltumoren. Mandrich, Wien 1934.
3. H. O. Kleine: Die morphologische und funktionelle Eigenart der Granulosablastome. Arch. f. Gyn. 155, 1933.

Lebenslauf.

Am 13. August 1904 wurde ich als Sohn des Oberingenieurs Georg Schütterle in Kiel geboren. Später besuchte ich die Oberrealschule in Müllheim und in Heidelberg, wo ich 1924 meine Reifeprüfung bestand. Anfang 1925 begann ich das Studium der Medizin und machte nach einer $1^1/_2$jähriger Unterbrechung des Studiums 1932 mein Staatsexamen in Heidelberg.

Als Medizinalpraktikant arbeitete ich in der Hautklinik Heidelberg, in den Heilstätten Friedrich-Luisenheim bei Kandern und im Städtischen Krankenhaus Pforzheim, wo ich als Assistenzarzt zur Zeit tätig bin.

Georg Schütterle.